FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1977 - N° 128

# CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DES MYOCARDIOPATHIES EXPÉRIMENTALES PROVOQUÉES PAR L'HUILE DE COLZA CHEZ LE RAT

T H È S E

présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 29 novembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame MILLOT née ROCHAIX Sylvie
née le 7 juillet 1947
à DIJON

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1977 - N*

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MYOCARDIOPATHIES EXPERIMENTALES PROVOQUEES PAR L'HUILE DE COLZA CHEZ LE RAT

## T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 29 novembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame MILLOT née ROCHAIX Sylvie

née le 7 juillet 1947

à DIJON

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur Honoraire
M. F. BARON : Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT : Professeur Honoraire

## Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique Chirurgicale : H VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER

Clinique Médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R.PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

## Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEDREUX

Carcinologie ; J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Histologie : P. ZAHND

## Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

: M. WILKENING

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME

Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET

P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie ; J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

## JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur CORTET.

Membres : Monsieur le Professeur MARIN.

Monsieur le Professeur Agrégé ESCOUSSE.

Monsieur le Professeur Agrégé RIFLE.

Membre invité : Monsieur ROCQUELIN

*La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORTET

---

qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce Jury. Nous l'en remercions très vivement

Nous gardons un profond souvenir de l'enseignement riche et vivant qu'il nous a prodigué au cours de notre passage dans son Service. Nous n'oublierons pas son sens clinique et la grande humanité de sa pratique médicale.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARIN.

---

Nous le remercions très vivement de l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir juger cette Thèse.

Au cours de notre passage dans son Service, nous avons bénéficié de sa compréhension, de sa tolérance. Ses encouragements ont été déterminants dans notre orientation.

Qu'il trouve exprimée ici l'expression de notre très profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE ESCOUSSE,

---

qui a bien voulu inspirer et diriger ce travail.

Nous n'oublierons pas l'expérience très enrichissante pour nous que fut notre travail dans son laboratoire. Sa patience et sa bienveillance nous ont constamment aidée.

Nous lui exprimons ici notre vive gratitude et notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE RIFLE

---

Nous le remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

La clarté et la rigueur de son enseignement restent très présentes à notre mémoire.

Nous avons été sensible au cours de notre passage dans son Service à la qualité et à l'humanité de son approche clinique.

A MONSIEUR ROCQUELIN,

sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Ses recherches fondamentales ont été décisives pour l'élaboration de cette Thèse.

A TOUT LE PERSONNEL DE LABORATOIRE DE MADAME CLEMENT ET MONSIEUR BEZARD.

Nous n'oublierons pas l'aide, le soutien et les conseils qui nous ont été prodigués patiemment tout au long de nos expérimentations.

# PLAN


I. INTRODUCTION 1

II. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE 4

I- EFFETS TOXIQUES DE L'ACIDE ERUCIQUE AU NIVEAU DU MYOCARDE 4

*A) SUR LES ESPECES ANIMALES DE LABORATOIRE* 4

1) Au point de vue anatomo-pathologique 4

- Description des points essentiels de ces lésions 4
- Evolution de ces lésions en fonction de la durée du régime expérimental 6
- Evolution de ces lésions à long terme 6
- Variations en fonction des régimes expérimentaux 7

2) Au point de vue enzymologique 8

3) Au point de vue biochimique et métabolique 8

a. Nature et évolution de la lipidose myocardique 8
b. Incorporation de l'Acide Erucique de l'huile de Colza dans les lipides totaux du myocarde 9
c. Incorporation de l'Acide Erucique dans les différentes classes lipidiques du myocarde 11
d. Influence des huiles de Colza et de Canbra sur la composition du myocarde en acides gras autres que l'Acide Erucique 11
e. Incorporation de l'Acide Erucique dans d'autres tissus ou organes 11
f. Métabolisme de l'Acide Erucique 13

*B) ETUDES SUR L'HOMME* 16

1) Etudes expérimentales 16
2) Etudes épidémiologiques 18

II-JUSTIFICATION DU TRAVAIL ET INTERET DE LA PREPARATION COEUR ISOLE-PERFUSE.

III. PROTOCOLE EXPERIMENTAL - TECHNIQUES - EXPRESSION DES RESULTATS. 21

I- PREPARATION DES ANIMAUX 21

*A) CHOIX D'ANIMAUX* 21
*B) CONDITIONS GENERALES DE VIE - REGIME ET EVOLUTION PONDERALE.* 21
*C) PROTOCOLE OPERATOIRE ET MISE A MORT DES ANIMAUX* 22

II- CONDUITE DES EXPERIMENTATIONS 22

III- TECHNIQUES 24
*A) TECHNIQUE DE PERFUSION* 24
*B) TECHNIQUE DE DOSAGE ET D'ANALYSE DES LIPIDES* 27

IV- EXPRESSION DES RESULTATS 29

*A) DE LA PREMIERE EXPERIMENTATION* 29
*B) DE LA SECONDE EXPERIMENTATION* 30

1) Résultats concernant les performances mécaniques du coeur 30

2) Résultats concernant la composition lipidique du tissu cardiaque après perfusion 33

a. Teneur en divers lipides des coeurs non perfusés et perfusés des deux lots 33

b. Rapport des masses 34

IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS.

A. L'ETUDE DES PERFORMANCES MECANIQUES 40

B. REPARTITION LIPIDIQUE ET COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES COEURS TEMOINS 41

CONCLUSIONS 44

BIBLIOGRAPHIE 47

---

# INTRODUCTION

Connus depuis quelques années, les effets physio-pathologiques des acides gras à longue chaîne (acides Erucique et Gadoléïque) ont donné lieu à de nombreux travaux. (1 - 2 - 3 - 7 - 8 - 37 - 38 - 40 - 41 - 42).

Les recherches effectuées par ROCQUELIN et son équipe sur le Rat (38 - 40 - 42) et celles d'équipes étrangères sur différentes espèces animales (Rat, Cobaye, Caneton, Lapin, Porc) (1 - 2 - 3 - 7 - 8) ont montré que l'ingestion de régimes contenant des quantités variables d'huile de Colza riche en acide Erucique et en acide Gadoléïque provoquait des modifications biochimiques, métaboliques et anatomo-pathologiques de certains organes et en particulier des muscles squelettique et cardiaque. Au niveau du myocarde, on a observé (38 - 40 - 41 - 42) une infiltration graisseuse suivie de lésions nécrotiques, alors même que la surcharge lipidique avait complètement disparu. De telles modifications n'ont pas été décrites avec l'emploi de matières grasses ne contenant pas ou peu d'acide Erucique - les expériences ont été conduites avec de l'huile de Tournesol, d'Olive, de Soja hydrogénée, du beurre. (29)

Ces travaux présentent un intérêt scientifique pour l'étude du métabolisme de ces acides gras à longue chaîne, inhabituels pour l'organisme et de leurs effets particuliers au niveau de certains tissus, un intérêt épidémiologique touchant aux problèmes de toxicologie nutritionnelle et en particulier les délicates questions des myocardites nutritionnelles, et enfin un intérêt économique.

L'importance grandissante qu'a prise l'huile de Colza dans les matières grasses de l'alimentation de l'Homme, en France et au Canada et les résultats de recherches qui dans leur très grande majorité concordent avec ceux des équipes de chercheurs étrangers, ont inquiété les pays producteurs qui ont demandé de nouvelles études (en France, Action Thématique Programmée - A.T.P. INSERM n° 6 - 1973) avant de prendre une décision concernant son utilisation dans l'alimentation humaine. Le but de cette étude, dont les résultats sont publiés, est de déterminer si les effets pathologiques de l'huile de Colza observés dans des espèces animales nombreuses pouvaient avoir une signification pour l'Homme et nécessitaient des mesures concernant la culture du Colza.

D'après ROCQUELIN (40) les pays producteurs sont dans une impasse économique puisqu'il n'existe pas de solution de rechange actuellement au point qui "consisterait à remplacer la culture du Colza par d'autres oléagineux (Tournesol, Soja)".

Notons que le Canada a jugé plus prudent de remplacer les variétés d'huiles riches en acide Erucique par des huiles sélectionnées, pauvres en cet acide. Cette huile, appelée huile de Canbra, n'est pas non plus d'une utilisation satisfaisante, puisqu'elle provoque aussi à long terme des lésions cardiaques chez le Rat (38). La France s'est, elle aussi, engagée dans la même voie, vers une commercialisation d'une huile de Colza pauvre en acide Erucique.

Les effets de l'huile de Colza étudiés chez l'animal peuvent difficilement être étendus à l'Homme. De nombreux travaux sont en cours. Cependant, les variations individuelles considérables de la consommation de matières grasses, d'ailleurs mal connues, et la régularité de l'observation des lésions dans des espèces animales très variées obligent à envisager le risque sérieusement.

C'est dans ce sens que LEMARCHAL, CLOUET et BLOND interviennent en donnant un avis défavorable pour l'utilisation alimentaire

des matières grasses qui contiennent de l'acide Erucique en quantités importantes (30).

Dans le présent travail, nous essaierons d'établir une corrélation entre les troubles fonctionnels cardiaques d'une part, les anomalies anatomo-pathologiques et les viciations métaboliques d'autre part. Nous étudierons sur le coeur de Rat entier, isolé, perfusé, à l'échelle cellulaire et sub-cellulaire, les variations survenues dans les différentes classes lipidiques myocardiques au cours de la perfusion et le devenir de l'acide Erucique.

Les Rats sur lesquels les coeurs seront prélevés auront reçu, pour le premier lot de rats, un régime expérimental riche en huile de Colza et pour le second lot, un régime riche en huile d'Arachide (série témoin). La technique utilisée sera la technique des coeurs isolés-perfusés, dont l'intérêt sera exposé plus loin.

Il est donc nécessaire de définir brièvement les effets observés au niveau du myocarde, chez le Rat soumis à un régime riche en huile de Colza. Chez l'Homme aussi certains effets ont été décrits qui seront rappelés ici.

Pour cette description, nous nous sommes inspiré de la mise au point de ROCQUELIN et CLUZAN (40).

# I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

## I - LES EFFETS TOXIQUES DE L'ACIDE ERUCIQUE AU NIVEAU DU MYOCARDE.

### *A) SUR LES ESPECES ANIMALES DE LABORATOIRE.*

#### *1) Au point de vue anatomopathologique.*

∘ Description des points essentiels de ces lésions :

1°. La lipidose.

Les études faites chez le jeune Rat (2 - 6 - 7 - 40) soumis dès le sevrage à un régime expérimental contenant 5 à 50 % en valeur calorique d'huile de Colza permettent d'observer très rapidement (en 24 heures) la formation de gouttelettes lipidiques dans le myocarde.

Cette lipidose très précoce atteint son maximum entre le troisième et le septième jour d'expérimentation, et se maintient pendant plusieurs semaines si l'administration d'huile de Colza n'est pas interrompue (1 - 8 - 42 - 43).

Cette lipidose peut être observée macroscopiquement par la couleur jaune pâle du coeur. L'histologie permet de préciser ses caractères. Au microscope photonique après coloration (oil Red O, Soudan III.IV), elle apparaît sous forme de gouttelettes occupant toute la fibre myocardique. En microscopie électronique (47) elle apparaît sous forme de gouttelettes osmiophiles sphériques, entourées ou non par une membrane, repoussant les structures voisines, encochant parfois le noyau très opaque. Cette surcharge intéresse souvent les éléments conjonctifs voisins, fibroblastes et macrophages.

2°. Des lésions des fibres musculaires. (40 - 47).

On peut observer, en microscopie électronique

- des modifications mitochondriales à type de prolifération, gigantisme et altérations dégénératives (vacuolisation de la mitochondrie, disparition des crêtes mitochondriales).
- des modifications des myofibrilles qui présentent des contractions localisées, une perte de la striation, une lyse des myofilaments (43) variable, un élargissement des lignes Z avec désalignement des lignes Z d'une myofibrille à l'autre.
- des altérations nucléaires à type de gonflement et pycnose.
- des amas de ribosomes dans les zones où les myofibrilles sont groupées en paquets et désorientées.

3°. Des zones de nécrose (40 - 41)

Elles débutent dans la région périvasculaire et sous épicardique et s'étendent de là à tout le myocarde jusqu'à la région sousendocardique. Cette zone, infiltrée d'oedème, souvent périvascularisée est caractérisée par la destruction d'un certain nombre de fibres qui sont remplacées par des éléments macrophagiques, réalisant un aspect granulomateux, sans polynucléaire. Les fibres de réticuline sont altérées et souvent détruites.

4°. Atteinte vasculaire.

On observe des phénomènes de vasodilatation, et parfois des micro-hémorragies (40 - 41).

5°. Réaction interstitielle.

Elle est marquée par un afflux d'éléments macrophagiques et par l'apparition de fibres collagènes, premier élément d'une fibrose.

◦ Evolution de ces lésions en fonction de la durée du régime expérimental.

1°. La lipidose cardiaque.

Elle est déjà très marquée le 2ème jour, maximum entre le 3ème et le 7ème jour. Elle diminue (41) à partir du 15ème jour, pour n'être plus perceptible qu'en microscopie électronique au 30ème jour. Mais elle persiste tout au long du régime.

2°. La réaction interstitielle.

Elle est très précoce. L'affux de macrophages se fait dans les premiers jours et l'on retrouve à ce stade la présence de lipides dans le cytoplasme de ces éléments.

Elle s'intensifie entre les 30ème et 60ème jours de régime au moment où apparaissent les zones de nécrose et persiste tout au long du régime. On observe aussi vers le 15ème jour de régime une augmentation des fibres de collagène.

3°. Les lésions des fibres.

Elles apparaissent également très précocément dès le 15ème jour au 30ème jour de régime et persistent tout au long de l'expérimentation.

4°. La nécrose et la réaction vasculaire.

Décelable dès le 30ème jour, elle est maximum à 60 jours de régime.

La réaction vasculaire augmente avec le temps, suit l'évolution de la nécrose.

◦ Evolution de ces lésions à long terme.

Les études sont encore insuffisantes, mais on a pu observer que les lésions des fibres, les plages de nécrose, font place à une sclérose mutilante diffuse et sans systématisation. Elle fait

suite à la fibrose précoce qui respecte la systématisation de l'organe, toute régénération paraissant impossible du fait de la destruction du réseau réticulinique. (40)

Tout au long du régime expérimental, il semble que de nouvelles lésions viennent s'ajouter aux anciennes. On peut donc observer dans le même myocarde des lésions à des stades différents d'évolution.

∘ Variations en fonction des régimes expérimentaux.

Ces lésions sont absentes du myocarde d'animaux soumis à un régime témoin d'huile d'Arachide. (41)

Par contre les myocardes d'animaux ingérant des huiles de Canbra ne montrent pas de lipidose mais des lésions analogues à celles décrites plus haut (réaction intersticielle, lésions des fibres musculaires, nécrose et sclérose cicatricielle) (42 - 43). Dans ce cas aussi, la durée d'administration aggrave les lésions myocardiques.

La détermination des doses d'huile de Colza incorporées dans le régime expérimental pour lesquelles on commence à voir l'infiltration lipidique continue d'être l'objet d'études. ABDELLATIF (2) a obtenu des lésions cardiaques à long terme chez le Rat au sevrage avec des régimes contenant 2,5 % en poids d'huile de Colza à 50 % d'acide Erucique, ce qui a été confirmé par les résultats très proches de BEARE ROGERS et al.(5).

2) *Au point de vue enzymologique.*

Tous les résultats ne sont pas concordants. Les travaux portent surtout sur les enzymes hépatiques. COLLOMB et al. (14) ont constaté chez le Rat un abaissement de la Glucose 6 Phosphatase dans le foie d'animaux ingérant de l'huile de Colza à 20 % en poids dans le régime. De même, TREMOLIERES et al., qui rapprochent ces résultats de ceux obtenus avec des agents hépatotoxiques.

COLLOMB et al. (15) ont observé par ailleurs, après 16 semaines de régime à 20 % d'huile de Colza, un abaissement de la concentration microsomale hépatique de l'acide Arachidonique, important dans la structure membranaire.

3) *Au point de vue biochimique et métabolique.*

a) Nature et évolution de la lipidose myocardique provoquée par l'ingestion d'huile de Colza riche en acide Erucique.

La teneur en lipides totaux du muscle cardiaque du Rat soumis à un régime contenant 30 à 50 % en valeur calorique d'huile de Colza augmente très rapidement pour atteindre en une semaine des valeurs 3-4 fois plus élevées que celles d'un organe normal. (7 - 22 - 40) Au stade de la lipidose, l'étude quantitative des différentes classes lipidiques montre (5 - 22 - 42) que c'est la fraction triglycérides qui est augmentée. Ces triglycérides sont riches en acide Erucique et Gadoléïque, préférentiellement estérifiés en positions externes (42). On retrouve d'autres acides (Oléïques et Linoléïques) qui viennent s'accumuler dans les triglycérides. (43)

La fraction acides gras libres est aussi légèrement augmentée (21 - 42) et la fraction des phospholipides totaux est peu modifiée ou légèrement diminuée (7 - 22 - 41 - 42).

D'autres expériences ont mis en évidence le rôle des acides gras monoinsaturés à très longue chaîne (surtout les acides à 22 atomes de Carbone) dans l'apparition de la stéatose cardiaque chez le Rat. En effet l'incorporation des acides Gadoléïque, Erucique et Cétaléïque ou encore de triérucine, aux régimes des Rats, provoque une accumulation de lipides dans le myocarde (2 - 8) qui est moins marquée avec l'acide Gadoléïque.

L'évolution de cette stéatose se fait vers une régression progressive, laissant place à une nécrose, même si l'on continue à faire ingérer de l'huile de Colza aux animaux (43). Au bout de deux mois de mise au régime, la teneur de l'organe en lipides totaux est identique quantitativement (42) à celle d'un animal témoin, mais des modifications qualitatives persistent. Les études métaboliques tentent de clarifier le mécanisme d'infiltration et de désinfiltration lipidique du myocarde dû aux monoèmes à longue chaîne.

b) Incorporation des acides Eruciques de l'huile de Colza dans les lipides totaux du myocarde.

1°) en fonction de la richesse du régime en acide Erucique et Gadoléïque.

Précocément, au bout d'une semaine de mise au régime, l'accumulation d'acide Erucique et Gadoléïque dans le myocarde augmente avec la richesse du régime en ces acides. (41)

2°) en fonction de la durée d'administration du régime.

Nous avons précédemment vu que la stéatose cardiaque était précoce et qu'au bout de deux mois la teneur en

lipides totaux du myocarde était quantitativement normale. Qualitativement, par contre, on constate que l'acide Erucique ne disparaît jamais complètement de l'organe. (5)

3°) en fonction de l'espèce animale.

Dans ce travail, nous nous limiterons à un seul animal.

4°) elle est influencée par divers facteurs nutritionnels.

- Un des facteurs qui influencent considérablement l'incorporation d'acide Erucique dans les lipides des différentes organes, est la nature de l'huile administrée aux animaux et éventuellement sa durée d'administration, c'est-à-dire le régime antérieur. KETEVI et al. (27) à l'aide de molécules d'acide Erucique et d'acide Oléique marquées, ont pu observer des différences très nettes d'incorporation de radioactivité dans les lipides du myocarde de Rats soumis préalablement à différents régimes et de différentes durées. Pour des temps de régime courts : 48 h. avant l'injection de molécules marquées, l'acide Erucique et l'acide Oléïque radioactifs s'incorporent fortement dans les lipides du myocarde des Rats précédemment soumis à un régime Colza. Par contre, pour des temps longs (sept jours avant une injection de molécules marquées), les Rats ayant reçu un régime Colza incorporent faiblement l'acide Erucique marqué comparativement aux témoins.

Nous observerons, au cours de nos expérimentations, que la qualité du régime antérieur influence le métabolisme du myocarde soumis aux perfusions et à un travail mécanique.

- L'influence d'un autre facteur a été envisagée, celui de l'alcool administré en même temps (10) que les huiles des différents régimes (Colza, Arachide). On a observé après injection de molécules marquées

d'acide Erucique et d'acide Oléïque, que la radioactivité était plus importante au niveau hépatique pour les Rats "alcool" que pour les autres ; toutefois cette différence n'est pas spécifique de l'acide Erucique.

- Enfin, signalons l'influence des facteurs lipotropes et du jeûne sur l'incorporation de l'acide Erucique dans les lipides cardiaques non phosphorés du Rat, soumis à un régime à base d'huile de Colza, alors que ces mêmes facteurs n'affectent pas la constance des phospholipides. (35)

c) Incorporation de l'acide Erucique dans les différentes classes lipidiques du myocarde.

On retrouve l'acide Erucique dans les triglycérides. Son incorporation varie avec le temps, elle est très importante au moment où la stéatose est maximale et persiste après 60 jours de régime, bien qu'à ce stade, l'infiltration lipidique ait disparu. (42). On retrouve aussi l'acide Erucique dans les acides gras libres (5 - 21), les esters de cholestérol (5), et les phospholipides (5 - 36 - 42). Dans ces fractions lipidiques, l'incorporation de l'acide Erucique évolue peu avec le temps (42) et reste assez faible.

d) Influence des huiles de Colza et de Canbra sur la composition du myocarde en acides gras autres que l'acide Erucique.

L'apport en quantités importantes d'acides Erucique et Gadoléïque par l'huile de Colza dans le régime des Rats modifie au niveau du myocarde les proportions des autres acides gras. Dans les phospholipides, il y a une diminution des acides gras saturés Palmitique et Stéarique (42).

e) Incorporation de l'acide Erucique dans d'autres tissus ou organes.

Chez des animaux soumis à un régime en huile de Colza, on retrouve l'acide Erucique au niveau de divers tissus (41) :

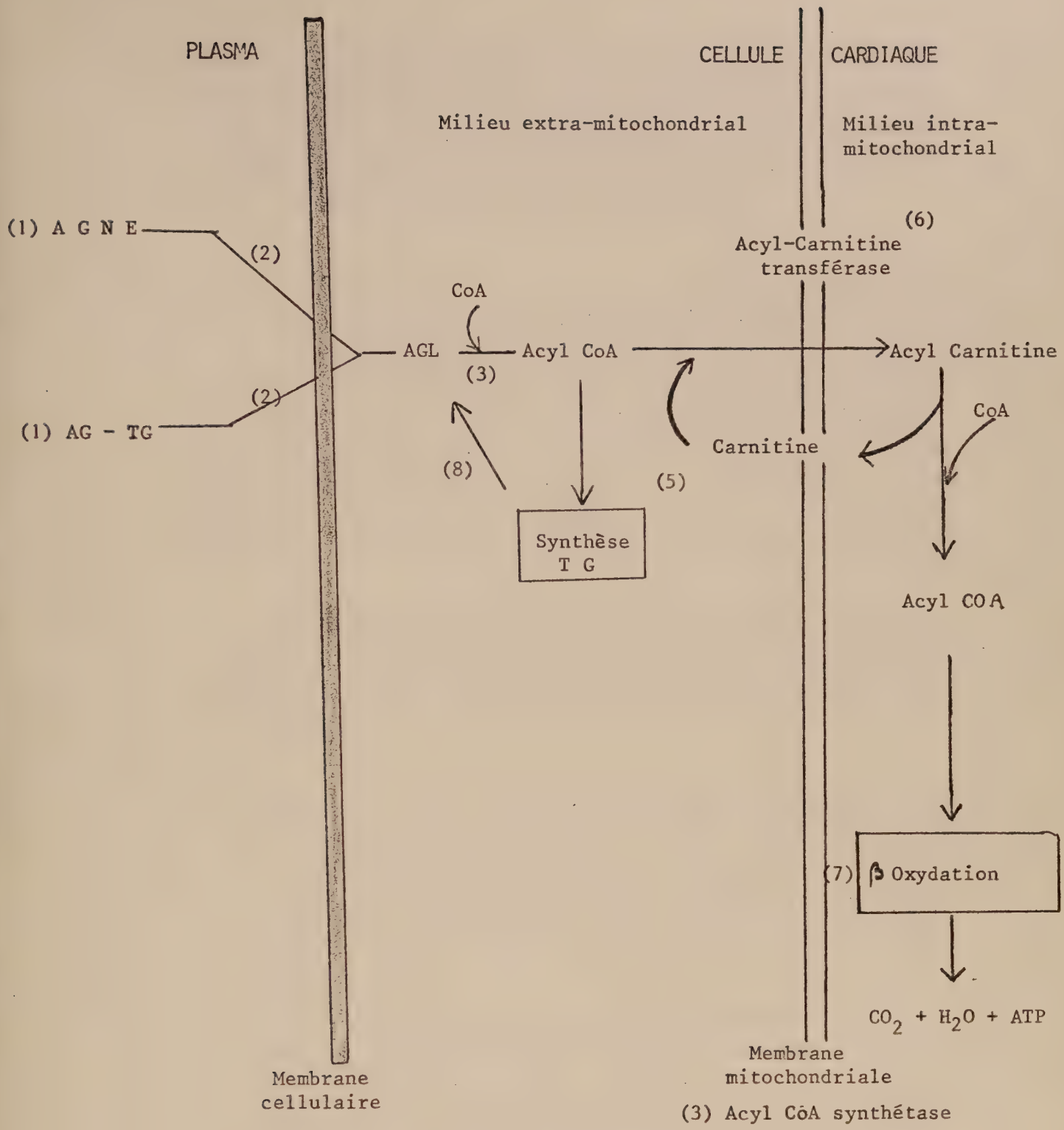



FIGURE 1. METABOLISME DE L'ACIDE ERUCIQUE ET DES ACIDES GRAS AU NIVEAU DU MYOCARDE (d'après ROCQUELIN, CLUZAN, VODOVAR, LEVILLAIN).

AGNE : Acides gras non estérifiés
AT-TG : Acides gras des Triglycérides
A G L : Acides gras libres
CoA : Coenzyme A

plasma, tissu adipeux, foie, poumons, rate, surrénales, muscle squelettique, mais il existe en quantité plus faible que dans le myocarde et sa teneur est moins soumise à des variations dans le temps. Là aussi son incorporation dépend partiellement de la concentration en acide Erucique du régime (41).

f) Métabolisme de l'acide Erucique et hypothèses sur les causes de la stéatose et de la désinfiltration cardiaque.

1°) au niveau du foie, les travaux de BOUCROT et BEZARD (9) et LECERF (28) à l'aide de molécules marquées ont démontré que cet acide est transformé en acide Oléïque mais aussi en acides monoinsaturés homologues à chaînes plus longues ou plus courtes (entre 16 et 24 atomes de carbone) : en isomère de l'acide Gadoléïque, de l'acide Palmitoléïque et aussi en acide Nervonique.

2°) au niveau de la cellule cardiaque (Fig.1) ; nous suivons sur ce schéma les principales voies métaboliques connues des acides gras dans la cellule cardiaque et le devenir de l'acide Erucique exogène.

-1- L'huile de Colza ne modifie pas la teneur en lipides totaux du plasma (21 - 42) mais l'acide Erucique est toujours présent dans ces lipides. Il est incorporé essentiellement dans les triglycérides des chylomicrons de la lymphe mais il circule aussi sous forme d'acides gras non estérifiés et de phospholipides.
Après action des lipoprotéines lipases tissulaires, l'acide Erucique traverse la membrane, principalement sous forme libre.

-2- JAILLARD et al. ont montré qu'il n'y avait pas de captation préférentielle de l'acide Erucique par le myocarde, comparativement à l'acide Oléïque, Linoléïque et Palmitoléïque. La lipoprotéine lipase myocardique chez le Rat libère à la même vitesse ces trois acides gras et, une fois libérés, ces acides pénètrent dans le tissu à la même vitesse (compte tenu de leurs taux respectifs). Les mêmes auteurs ont montré aussi qu'il n'y

avait pas non plus de captation préférentielle de l'acide Erucique par le myocarde humain. Ces résultats sont conformes à ceux de DUCIEL (16).

-3 et 4- L'activation de l'acide Erucique n'est pas inhibée de façon significative, puisque d'une part l'accumulation d'acides gras libres (22) constatée est faible et que d'autre part l'acide Erucique est précisément stocké sous forme de triglycérides, ce qui suppose une estérification normale. CLESTEIL et al. (12) ont constaté au moment de la stéatose myocardique une diminution de l'activité adénylcyclose, ce qui favoriserait une accumulation de triglycérides.

-5- Les résultats au sujet de la teneur en carnitine totale sont contradictoires. Pour HOUSTMULLER et al. (21) elle s'abaisserait pendant les premiers jours de mise au régime, pour GUMPEN et al. (19) la teneur en acylcarnitine à longue chaîne serait plus élevée chez les Rats ayant ingéré de l'huile de Colza que chez un lot témoin nourri à l'huile de Maïs.

-6- L'acylcarnitine transférase ne serait pas inhibée par la présence d'acide Erucique et le coenzyme A mitochondrial serait acylé par l'érucylcarnitine (11).
Les travaux de GUMPEN (19) et HOUSTMULLER (21) indiquent qu'il y a un ralentissement du passage des acylcarnitines à longue chaîne au niveau de la membrane mitochondriale chez les Rats nourris à l'huile de Colza : "on est amené à conclure que c'est vraisemblablement l'affinité faible de la carnitine-acyl transférase pour l'acide Erucique qui limitant le tansport d'acides gras activés au travers de la membrane mitochondriale est, pour une grande part tout au moins, responsable du mécanisme déclenchant la stéatose". HOUSTMULLER et al.(23)

-7- L'acide Erucique est moins bien oxydé par les mitochondries du myocarde que l'acide Oléïque (29) ou que l'acide Palmitique (11 - 21) mais la β oxydation mitochondriale n'est pas bloquée (23). CLOUET et al. ont montré (13) que si l'activité β oxydante des mitochondries pouvait augmenter pendant les deux premiers mois d'administration du régime, elle restait toujours inférieure pour l'acide Erucique. Toutefois l'adaptation du coeur à oxyder l'acide Erucique n'est pas négligeable puisqu'elle est plus élevée chez les animaux (13) après un mois de régime Colza que chez des animaux témoins. Les mêmes auteurs (33) ont montré que l'érucyl COA était oxydé par les mitochondries isolées aussi rapidement que l'oléyl COA. Par conséquent la faible vitesse d'oxydation observée précédemment (29) s'explique par une faible vitesse d'activation de l'acide Erucique en thioester. Plusieurs auteurs pensent que in vitro (11) l'acide Erucique pourrait inhiber la β oxydation d'autres acides gras comme l'acide Palmitique ou, in vivo (42) que l'acide Erucique entraîne aussi l'accumulation d'autres acides gras dans les triglycérides cardiaques. PINSON et PADIEU dans des travaux récents avancent l'hypothèse (33) que pour subir la β oxydation mitochondriale, l'acide Erucique devait d'abord être transformé en 20:1 puis en 18:1.

-8- Désinfiltration lipidique du myocarde. D'après HOUSTMULLER (23) la disparition de la stéatose n'est pas due à la capacité accrue au cours du temps des mitochondries à oxyder l'acide Erucique ou à des variations de la teneur plasmatique en cet acide. L'étude de l'activité lipoprotéine lipase plasmatique (après injection d'héparine) chez l'animal à jeun, montre un accroissement entre le troisième et le sixième jour d'administration, et se maintient à un niveau élevé tandis que s'amorce la désinfiltration. Cette lipoprotéine lipase serait d'origine hépatique et pourrait révéler une participation accrue du foie dans le métabolisme d'acides gras non adéquats pour le coeur.

En conclusion, plusieurs points restent à préciser, mais deux remarques peuvent être faites (41) :

+ "la stéatose et la désinfiltration cardiaque trouvent leurs origines dans la cellule cardiaque elle-même et ne sont pas liées à un apport d'acides gras par le plasma qui soit susceptible de varier quantitativement et qualitativement dans le temps".

+ (10) " au niveau de l'organisme entier l'acide érucique serait biotransformé au niveau du foie et redistribué aux organes transformé en acide Oléïque principalement. Cette transformation constitue très vraisemblablement la voie principale d'utilisation métabolique de l'acide Erucique".

*B) ETUDES SUR L'HOMME.*

A propos de l'ingestion des monoèmes à longue chaîne et particulièrement de l'acide Erucique, des études chez l'Homme ont été faites, mais elles sont moins nombreuses que celles menées chez l'animal. Deux types d'études ont été conduites :

- des études expérimentales,
- des études épidémiologiques.

*1) Etudes expérimentales.*

TREMOLIERES et al. (44 - 45) ont expérimenté sur quatorze sujets (huit femmes et six hommes) et ont montré que les acides gras de l'huile de Colza administrée à jeun (0,5 kg de poids corporel) sont bien absorbés par le tube digestif et passent dans le plasma sans modifier significativement la répartition des autres acides gras plasmatiques. Si l'on étudie

d'autres paramètres plasmatiques (β - hydroxybutyrate et aceto acétate), ceux-ci subissent les mêmes modifications après ingestion d'huile de Colza qu'après la même dose d'huile d'Arachide (45).

Au niveau du métabolisme, TREMOLIERES et al. ont noté un abaissement du quotient respiratoire au repos avec l'huile de Colza, qui n'existe pas avec l'huile d'Arachide. Les auteurs en concluent que les acides gras de l'huile de Colza seraient "préférentiellement" oxydés, c'est-à-dire qu'ils se substituent mieux que ceux de l'huile d'Arachide aux substrats endogènes. Ils ont remarqué aussi une action dynamique spécifique de 11 à 24 % après ingestion d'huile de Colza dans des conditions où l'Arachide n'augmente que de 1 à 4 % la consommation d'oxygène au repos. Afin d'expliquer et de concilier, sur le plan de l'organisme entier une oxydation préférentielle de l'acide Erucique et une action dynamique spécifique (c'est-à-dire une consommation d'oxygène incomplètement couplée à une production d'énergie et dégageant de la chaleur) les auteurs proposent l'hypothèse suivante : l'acide Erucique et l'acide Gadoléïque, pour être transformés en acide Oléïque, subiraient non pas une β oxydation par les mitochondries, mais plusieurs α ou ω oxydations successives, grâce aux microsomes, oxydations qui ne sont pas génératrices d'Adénosine triphosphorique.

Cette hypothèse nécessiterait d'autres travaux de recherches afin d'être testée.

Des études sur l'absorption intestinale de l'huile de Colza sont en cours. Les travaux de METAIS et al. (31) ne notent pas de différence quant à l'absorption intestinale entre l'huile de Colza et l'huile d'Arachide administrée sous forme émulsifiée. Les courbes d'hyperlipidémie provoquée après ingestion de ces deux huiles sont très proches. L'utilisation des chylomicrons formés après absorption de l'huile de Colza est plus lente. Le nombre restreint de sujets examinés ne permet pas de généraliser les phénomènes observés.

TREMOLIERES et al. ont confirmé chez l'homme le passage des acides Erucique et Gadoléïque apportés par l'huile de Colza dans les lipides sanguins. Les mêmes auteurs (47) ont constaté chez cinq sujets sur huit une diarrhée consécutive à l'ingestion à jeun d'huile de Colza alors que l'huile d'Arachide ne provoquerait pas de trouble.

*2) Enquêtes épidémiologiques.*

Des travaux sont en cours qui n'ont pas encore abouti.

Deux types d'enquête peuvent être conduites :

- l'une auprès des services spécialisés de cardiologie, en tentant de relier les lésions observées au "passé nutritionnel des sujets examinés" ;
- l'autre, portant sur deux populations choisies, la première consommant préférentiellement de l'huile de Colza et la seconde n'en consommant pas. Ceci permettrait de pouvoir rattacher ou non à l'importance de la consommation d'huile de Colza, les lésions myocardiques diagnostiquées dans ces populations.

Ni les enquêtes épidémiologiques, ni les travaux expérimentaux ne permettent de conclure absolument que le devenir métabolique de l'acide Erucique soit différent des autres huiles et donc qu'il soit toxique.

## II - JUSTIFICATION DU TRAVAIL ET INTERET DE LA PREPARATION COEUR ISOLE-PERFUSE.

Les travaux précédemment cités mettent bien en évidence les troubles du métabolisme et les lésions anatomo-pathologiques du myocarde, provoqués par l'huile de Colza incorporée au régime de 10 espèces animales. Si les anomalies

observées au cours de l'ingestion d'huile de Colza ont pu être reproduites expérimentalement, il n'est pas certain non plus que les troubles ainsi étudiés soient dûs au seul acide Erucique et à son accumulation cardiaque.

Si les anomalies structurales et ultra-structurales, si la modification des lipides cardiaques dûs à la surcharge en acide Erucique étaient bien connues, le retentissement sur la valeur fonctionnelle du myocarde n'avait pas à ce jour été valablement étudié, tant au cours de la première période de surcharge, qu'au cours de la période de nécrose.

D'autre part, la disparition progressive de la surcharge lipidique au cours de l'évolution de l'atteinte pathologique évoque une adaptation métabolique et une augmentation de l'oxydation de l'acide Erucique. Il importait donc de vérifier le retentissement de cette adaptation sur les capacités métaboliques cardiaques. Chez l'animal entier, une telle étude est rendue impossible par, d'une part les interconversions métaboliques (au niveau hépatique de 22:1 en 18:1) et d'autre part l'utilisation préférentielle par le myocarde des acides gras libres plasmatiques. On sait toutefois que le jeûne provoque une forte baisse, chez l'animal entier traité par les huiles de Colza, des lipides neutres y compris ceux contenant du 22:1.

Nous avons donc choisi la technique du coeur isolé-perfusé, prélevé chez l'animal soumis à un régime riche en huile de Colza et effectuant un travail mécanique constant, pendant une durée d' une heure.

Isolé de l'organisme, perfusé par un liquide physiologique ne contenant pas d'acide gras, le coeur utilise ses substrats endogènes glucidiques (glycogène) et lipidiques (triglycérides).

a) Comparée à un coeur non perfusé, prélevé à partir d'un animal soumis aux mêmes conditions nutritionnelles, la composition myocardique des lipides à la fin de l'épreuve permet donc, par soustraction, d'évaluer l'utilisation ou la mobilisation des diverses classes de lipides, ainsi que des divers acides gras et de vérifier si cette utilisation ou mobilisation est identique en période de stéatose ou de nécrose.

b) Reliée à un dispositif d'enregistrement mécanique par jauge de contrainte, le myocarde développe une puissance qu'il est aisé de confronter à celle d'un coeur normal témoin (prélevé à partir d'un Rat traité par l'huile d'Arachide).

Notons d'ailleurs que cette comparaison permet aussi d'évaluer l'utilisation des acides gras de l'animal témoin.

Ces conditions réunies permettent d'étudier si la cellule cardiaque utilise ou mobilise l'acide Erucique et quelles sont ses performances mécaniques correspondantes en phase de stéatose et en phase de nécrose.

# IÍI. PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL, TECHNIQUES, EXPRESSION DES RÉSULTATS.

## I - PREPARATION DES ANIMAUX.

### *A) CHOIX DES ANIMAUX.*

Les Rats que nous utiliserons seront des Rats de WISTAR - S P F mâles, pris au sevrage, après trois semaines de lactation.

### *B) CONDITIONS GENERALES DE VIE - REGIME ET EVOLUTION PONDERALE.*

Ces Rats vivent en milieu germ-free, en cage individuelle. Après le sevrage, ils ont été nourris pendant trois jours précédant la mise en route du régime expérimental à un régime solide commercial. Puis ils ont reçu pendant 60 jours ad libitum des régimes expérimentaux, la différence des deux régimes ne portant que sur la qualité de Colza ou d'Arachide, et dont la composition est la suivante (exprimée pour 150 gr. de mélange sec).

- huile : Colza ou Arachide . . . . . 15 %
- caséine lactique . . . . . 18 %
- saccharose . . . . . 24 %
- amidon de froment . . . . . 37 %
- Agar - agar . . . . . 2 %
- mélange salin de HUBBELET et al. . . 4 %
- mélange vitaminique complet INRA-Dijon.

L'huile de Colza contient 50 % d'acide Erucique.

L'évolution pondérale moyenne des animaux peut être suivie sur la Figure 2 pour la seconde série d'expérimentations.

*C) PROTOCOLE OPERATOIRE ET MISE A MORT DES ANIMAUX.*

- L'anesthésie a lieu une demi-heure avant l'opération, le Rat est placé pendant ce temps dans une chambre thermostatée à 28° C.

- L'anesthésie se fait par injection intrapéritonéale de 2 à 3 $cm^3$ d'une solution de carbonate d'éthyle à 10 %. La trachéotomie est pratiquée et la ventilation artificielle est assurée par la pompe de PALMER.

- Le thorax est incisé sur la ligne médiane, le tronc brachio-céphalique et la carotide sectionnés après libération de l'aorte et dissection des veines caves. L'aorte est alors sectionnée (dans la partie descendante de la crosse) ainsi que les vaisseaux de la base et le coeur est libéré.

- Le coeur ainsi prélevé est rincé plusieurs fois au liquide physiologique de perfusion, avant l'extraction des lipides ou mise en perfusion.

## II. CONDUITE DES EXPERIMENTATIONS.

Deux séries d'expérimentations ont été conduites, selon le même schéma.

- l'une en 1971, comportant 33 rats et dont les résultats ne portent que sur l'étude des variations quantitatives des lipides myocardiques totaux.

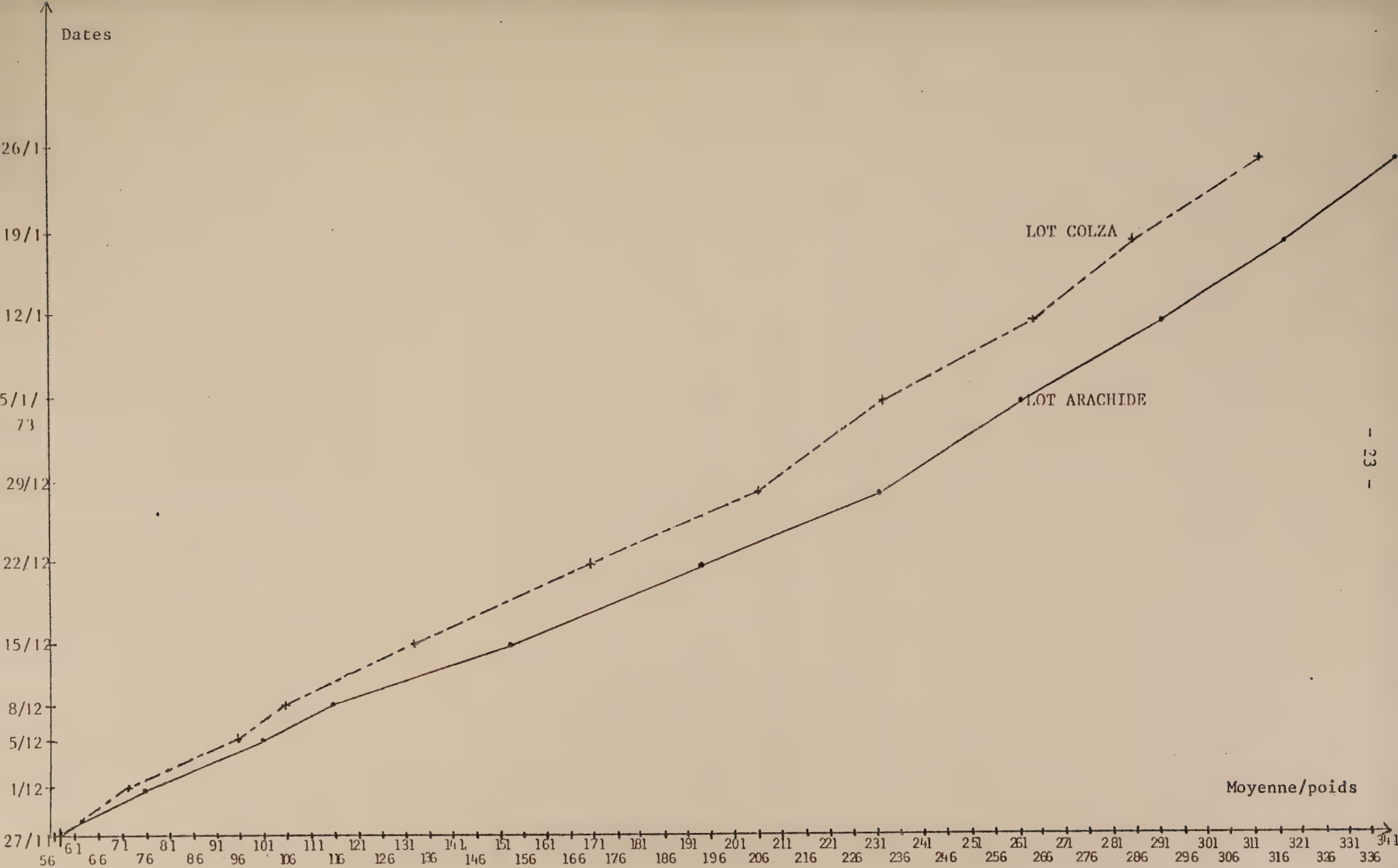





FIGURE 2 : EVOLUTION PONDERALE MOYENNE DES ANIMAUX UTILISES POUR LA SECONDE EXPERIENCE.

- l'autre en 1972/73, avec 40 Rats dont les résultats portent sur l'étude quantitative et qualitative des variations de chaque composant lipidique à l'intérieur des classes lipidiques myocardiques.

Pour chaque expérimentation nous disposons de deux lots de Rats

- un lot Colza, soumis au régime décrit plus haut riche en huile de Colza,
- un lot Arachide, servant de référence, soumis au même régime, à base d'huile d'Arachide.

Pour chaque lot, les témoins sont constitués par des coeurs non perfusés, qui sont traités immédiatement.

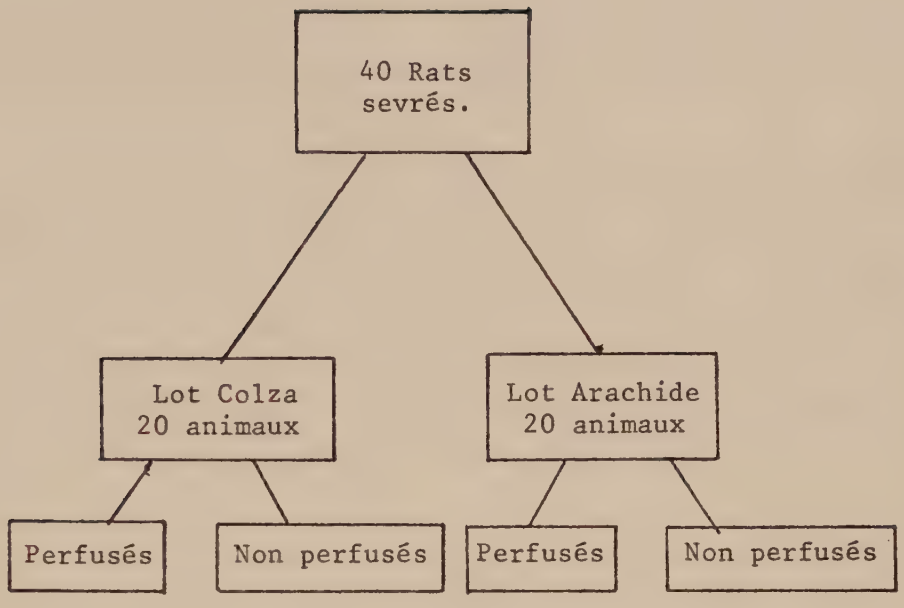
La Figure 3 résume la conduite des expérimentations.

Ce protocole expérimental a l'avantage de permettre d'établir des comparaisons au niveau de l'utilisation des acides gras (en particulier de l'acide Erucique) entre les coeurs soumis ou non à un travail, pour des Rats soumis à un régime à base d'huile de Colza et pour des Rats "de référence" dont le régime est à base d'huile d'Arachide. Pour les Rats du lot Colza, on a contrôlé que la stéatose cardiaque avait nettement régressé et qu'il était apparu des nécroses des fibres cardiaques.

## III. TECHNIQUES.

### *A) TECHNIQUES DE PERFUSION.*

La technique de Langendorff et Gunn est la technique utilisée. Elle consiste à perfuser les artères coronaires par un liquide physiologique, à l'aide d'une canule insérée dans l'aorte. Il s'agit d'un dispositif de perfusion à débit constant, sous une pression hydrostatique de 60 cm d'$H_2O$.




| Nombre de coeurs analysés | Perfusés | Non perfusés | Perfusés | Non perfusés |
|---|---|---|---|---|
| Première expérience | 9 | 6 | 7 | 8 |
| Deuxième expérience | 9 | 6 | 7 | 8 |

FIGURE 3. CONDUITE DES EXPERIMENTATIONS.

L'appareillage est le suivant : le coeur, enfermé dans une chambre thermostatique, fixé par l'aorte à la canule de perfusion est relié par l'apex à une cellule à jauge de contrainte. Il existe un dispositif de crémaillère qui permet d'ajuster la tension imposée à la préparation. Le travail ainsi fourni par le coeur est enregistré (fréquence cardiaque et force contractile).

Le liquide physiologique est à 35°. Il est oxygéné par barbotage d'un mélange d'$O_2$ (95 %) et de $CO_2$ (5 %). Après avoir traversé une colonne de mise en pression, qui joue également le rôle de déclencheur thermique, le liquide physiologique est injecté par les coronaires, puis regagne oreillette et ventricule droit. Il est éjecté par l'artère pulmonaire sectionnée et quitte la chambre thermostatique par un trop-plein.

Pour l'enregistrement du travail mécanique du coeur, la jauge de contrainte attaque un démodulateur amplificateur. La composition du liquide perfusé est la suivante :

- NaCl 7,89 g °/₀₀
- KCl 0,352 g °/₀₀
- $KH_2PO_4$ 0,162 g °/₀₀
- $HgSO_4$ anhydre 0,142 g °/₀₀
- $CaCl_2$ 0,282 g °/₀₀
- $NaHCO_3$ 2,1 g °/₀₀
- Hydrocortisone 1 µg/ml
- Na Pyruvate 0,542 g °/₀₀
- Na Fumarate 0,474 g °/₀₀
- Glucose 2,08 g °/₀₀
- E D T A 0,01 g °/₀₀
- Acide Ascorbique 0,01 g°/₀₀

*B) TECHNIQUES DE DOSAGE ET D'ANALYSE DES LIPIDES.*

*a) Extraction des lipides.*

par la méthode de DEL SOL (à froid).

Les coeurs sont broyés au mortier avec du sable et sont placés au contact une nuit avec 15 à 20 volumes du mélange méthyol/méthanal (4/1 v).

Les protéines sont filtrées sur papier sans graisse. Puis on évapore les solvants. L'extrait est déshydraté par l'alcool et dissous dans du chloroforme rigoureusement pur. On obtient alors l'extrait lipidique.

*b) La pesée.*

La pesée s'effectue dans un ballon taré.

*c) Séparation des lipides neutres et des lipides phosphorés.*

par chromatographie en couches minces.

On utilise des plaques de verre recouvertes de Kiesselgel (gel de silice G;MERCK) d'épaisseur 500 µ après activation pendant deux heures à 80° C. dans une étuve, puis 20 minutes à 120° C.

L'extrait lipidique à analyser est dissous dans le chloroforme, puis déposé sur les plaques, en taches très rapprochées, formant des lignes de dépôt à 2 cm environ du bord inférieur de la plaque.

Pour obtenir une bonne séparation, sans traînées trop importantes, la quantité maximum de lipides déposés ne doît pas dépasser par plaque 10 mg pour une épaisseur de 500 µ.

Pour séparer les lipides non phosphorés, on utilise le mélange 90/30/1 (éther de pétrole 30/70, éther sulfurique, acide acétique) conseillé pour une meilleure séparation des triglycérides et esters de cholestérol. Pour séparer les lipides phosphorés, on utilise le mélange 65/25/4 (chloroforme, méthanol, eau). Les lipides sont révélés par la dichlorofluorescéine en solution dans l'alcool pulvérisé sur plaque. La lecture se fait aux ultra-violets et non par iode qui détruit les doubles liaisons des acides gras libres et gêne le passage en chromatographie en phase gazeuse.

*d) Séparation par chromatographie en phase gazeuse des acides gras.*

Les acides gras des extraits sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, sous forme d'esters butyliques (technique de BEZARD et CLEMENT -voir plus loin-). Ceci dans un chromatographe PACKARD (modèle 7400) à détection par ionisation de flamme. Les conditions d'analyse sont les suivantes :

- colonne de verre : de diamètre interne de 5 mm et de longueur 2 m, et remplie par du chromosorb W 80 - 100 mesh et imprégnée à 30 % de succinate de diethylène glycol (D.E.G.S.).
- phase mobile : azote.
- température de l'injecteur : 250° C.
- température de la colonne : 193° C.
- température du détecteur : 250° C.
- débit de l'azote : 180 ml/mn (mais 10 % seulement sont admis dans le détecteur).
- débit de l'air et de l'hydrogène pour l'alimentation de la flamme sont respectivement de 300 et 30 ml/mn.

Ce type de colonne semi préparative permet d'injecter et de séparer 0,5 mg d'esters butyliques d'acides gras.

a/ préparation des esters butyliques des acides gras des différents constituants lipidiques, selon la méthode de CLEMENT et BEZARD.

On place les lipides à analyser dans de petits tubes à bouchons iodés. On ajoute ensuite le butanol sulfurique à 5 % et sous atmosphère d'azote. Les tubes sont portés au bain-marie à 100 ° C. pendant 3 heures environ. Puis après neutralisation de l'acide par une solution à 5 % de carbonate de potassium, on extrait les esters au pentane.

Ce sont les esters butyliques des différents constituants lipidiques qui sont alors séparés par chromatographie en phase gazeuse.

b/ microdétermination des acides gras en utilisant un standard interne.

A chaque constituant lipidique, dont on veut doser les acides gras, on ajoute un acide gras impair, l'acide heptadécanoïque (17:0) avant la préparation des esters butyliques. La masse des acides gras est évaluée grâce à l'utilisation de ce standard interne qui, ajouté à la préparation en quantité connue, sert de référence.

Remarque : Les aires des pics des chromatogrammes sont mesurées par triangulation.

## IV. EXPRESSION DES RESULTATS.

*A) DE LA PREMIERE EXPERIMENTATION :*

- Dans le lot Colza, on ne constate pas de différence significative portant sur le poids des lipides totaux, extraits du myocarde, entre les coeurs perfusés et ceux qui ne le sont pas.

- Dans le lot Arachide, la différence est par contre significative et montre une diminution importante des lipides totaux pour les coeurs perfusés, et ceci sans apport exogène de lipides. Le coeur des Rats soumis à un régime riche en huile de Colza s'avère beaucoup moins apte à mobiliser ses lipides endogènes que le coeur des Rats du lot A, ceci pendant un travail mécanique. (Tableau I).

*B) DE LA SECONDE EXPERIMENTATION.*

Celle-ci nous permet de déterminer quelles classes de lipides sont mobilisés pendant le temps du travail myocardique.

En plus des résultats obtenus au cours de cette expérimentation (expérience A - les rats ayant été soumis à 60 jours de régime) nous reprendrons à des fins de comparaison les résultats obtenus par BOUCROT et al. avec les mêmes conditions expérimentales, les animaux ayant été sacrifiés au bout de 8 jours de régime (stade de la stéatose - expérience B).

Un tableau récapitulatif des différents points de comparaison entre les deux expériences, se trouve en pages 38 et 39 (Tableaux V et VI).

*1) Résultats concernant les performances mécaniques du coeur.*

Ils sont rassemblés dans le tableau II et on observe par l'expérimentation A (60 jours de régime) que les fréquences sont plus faibles dans le lot Colza que dans le lot Arachide, les coeurs étant soumis à la même tension.

L'expérimentation B (8 jours de régime) : aucune différence significative n'apparaît entre les deux lots lorsque l'administration du régime a duré 8 jours. Il semble donc nécessaire, en accord avec

TABLEAU I : TENEUR EN LIPIDES TOTAUX DU MYOCARDE DES COEURS DE RATS SOUMIS SOIT A UN REGIME COLZA, SOIT A UN REGIME ARACHIDE, LES COEURS ETANT PERFUSES OU NON PERFUSES. (Expérimentation A).

| | COLZA | | ARACHIDE | |
|---|---|---|---|---|
| | Coeurs perfusés | Coeurs non perfusés | Coeurs perfusés | Coeurs non perfusés |
| LIPIDES TOTAUX (mg ramenés au g du cœur) | 48,213 | 49,612 | 39,683 | 50,950 |
| POIDS MOYEN D'UN COEUR (g) | 1,35 | 1,25 | 1,11 | 1,08 |

TABLEAU II : FREQUENCES SPONTANEES (systoles/$mn^{-1}$) ET FORCES DE CONTRACTION (en g) DES COEURS PLACES EN PERFUSION, PRELEVES SUR DES RATS AYANT RECU PENDANT HUIT JOURS (Expérience B) OU 60 JOURS (Expérience A) LE REGIME COLZA OU ARACHIDE.

| | EXPERIENCE B (8 jours) | | | EXPERIENCE A (60 jours) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nombre de Coeurs | Fréquences | Forces | Nombre de Coeurs | Fréquences | Forces |
| LOT COLZA | 10 | $240 \pm 18^{*}$ | $0,98 \pm 0,1$ | 12 | $173^{**} \pm 6$ | $0,97 \pm 0,04$ |
| LOT ARACHIDE | 9 | $255 \pm 15$ | $1,2 \pm 0,2$ | 10 | $222^{**} \pm 12$ | $1,09 \pm 0,07$ |

* E. S. M.

** Différence significative pour $P < 0,001$.

la thèse précédemment citée (16) que l'ingestion d'huile de Colza soit prolongée pour que les performances mécaniques du coeur soient diminuées.

2) *Résultats concernant la composition lipidique du tissu cardiaque après perfusion.*

(Voir tableau III)

Les compositions en acides gras des constituants lipidiques des coeurs de Rats soumis à un régime Colza ont déjà été décrites et en accord avec divers auteurs (35 - 41) le 22:1 représente 35 % des acides gras totaux des triglycérides cardiaques et 20 % de ceux des lécithines (qui sont les deux constituants les plus importants).

a/ Teneur en divers lipides des coeurs non perfusés et perfusés des deux lots.

Expérience A :-60 jours de régime-

+ dans le lot Arachide :

On constate que la perfusion produit peu de variations dans les différentes classes lipidiques, les triglycérides notamment sont faiblement mobilisés après une heure de perfusion.

+ dans le lot Colza :

Les teneurs en acides gras totaux des coeurs perfusés sont nettement inférieures à celles des coeurs témoins. Cette baisse intéresse tous les lipides non phosphorés, en particulier les triglycérides, dont la masse passe de 4,5 mg à 1,1 mg après la perfusion et parmi les phospholipides, elle intéresse seulement la fraction "acides phosphatidiques + cardiolipides", cet ensemble diminuant de près de 50 % dans la série perfusée. Dans cette expérience, ils représentent près de 30 % des phospholipides totaux. Si l'on examine les valeurs relatives aux coeurs témoins (non perfusés) de chacun des lots, on observe que tous les constituants non phosphorés et la fraction acides phosphatidiques + cardiolipides ont une teneur plus élevée dans le lot Colza que dans le lot Arachide, par contre les céphalines et les lécithines auraient des valeurs plus faibles.

TABLEAU III : TENEUR EN ACIDES GRAS TOTAUX (mg/g coeur frais) DES CONSTITUANTS LIPIDIQUES ET LEUR REPARTITION EN POURCENTAGE DANS LES COEURS DE RATS (TEMOINS ET PERFUSES) SOUMIS DEPUIS 60 JOURS APRES LE SEVRAGE AU REGIME A 1,5 % EN POIDS D'HUILE D'ARACHIDE OU DE COLZA.

| NATURE DES CONSTITUANTS LIPIDIQUES | LOT ARACHIDE | | | | LOT COLZA | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Coeurs témoins | | Coeurs perfusés | | Coeurs témoins | | | | Coeurs perfusés | | | |
| | Masse des AG totaux (mg) | % | Masse des AG totaux (mg) | % | Masse des AG totaux (mg) | dont 20:1 mg | dont 22:1 mg | % | Masse des AG totaux (mg) | dont 20:1 mg | dont 22:1 mg | % |
| A G L | 0,508 | 3,8 | 0,611 | 4,5 | 0,728 | 0,029 | 0,137 | 5 | 0,200 | 0 | 0 | 2 |
| D G | 0,324 | 2,4 | 0,437 | 3,2 | 0,787 | 0,107 | 0,063 | 5,5 | 0,341 | 0,021 | 0,053 | 4 |
| T G | 3,538 | 26,3 | 3,303 | 24,5 | 4,500 | 0,376 | 1,062 | 31,2 | 1,124 | 0 | 0,040 | 12 |
| E C | 0,409 | 3 | 0,205 | 1,5 | 0,229 | 0 | 0,047 | 1,6 | 0,294 | 0 | 0 | 3 |
| LNP TOTAUX | 4,779 | 35,5 | 4,556 | 33,7 | 6,244 | 0,512 | 1,309 | 43,2 | 1,959 | 0,021 | 0,093 | 21 |
| AP + PGP | 1,162 | 8,6 | 1,521 | 11,2 | 2,502 | 0,133 | 0,325 | 17,5 | 1,309 | 0,083 | 0,163 | 14 |
| Céphaline | 2,112 | 15,7 | 2,011 | 15 | 1,452 | 0,080 | 0,075 | 10,1 | 1,500 | 0,073 | 0,070 | 16 |
| Sphingo. | 0,623 | 4,6 | 0,552 | 4,1 | 0,344 | 0,007 | 0,015 | 2,5 | 0,363 | 0,004 | 0,013 | 4 |
| Lysoléci. | 0,098 | 0,8 | 0,232 | 1,7 | 0,084 | 0 | 0 | 0,5 | 0,066 | 0 | 0 | 1 |
| Lécithine | 4,670 | 34,7 | 4,643 | 34,3 | 3,766 | 0,093 | 0,135 | 26 | 4,091 | 0,131 | 0,123 | 44 |
| L P TOTAUX | 8,665 | 64,5 | 8,959 | 66,3 | 8,148 | 0,313 | 0,550 | 56,8 | 7,329 | 0,291 | 0,369 | 79 |
| LIP.TOTAUX | 13,444 | 100 | 13,515 | 100 | 14,392 | 0,825 | 1,859 | 100 | 9,288 | 0,312 | 0,462 | 100 |

Abréviations utilisées dans le tableau :

AG : acides gras
DG : Diglycérides
TG : triglycérides
EC : esters de cholestérol
LNP : Lipides non phosphorés
AP + PGP : acides phosphatidiques + cardiolipides
Sphingo. : Sphingomyéline
Lysoléci. : Lysolécithine
L.P. : Lipides phosphorés totaux

Expérience B : -8jours de régime-

+ dans le lot Arachide :

La masse des triglycérides des coeurs non perfusés est moitié plus faible que celle trouvée dans la série homologue du lot Colza. Après perfusion, cette masse des triglycérides est légèrement diminuée ; elle passe de 5,9 mg à 5,6 mg.

On ne note pas de variation significative dans la composition en phospholipides de la série perfusée par rapport à celle de la série non perfusée du même lot ou du lot Colza.

+ dans le lot Colza :

L'infiltration graisseuse est mise en évidence par la masse importante de triglycérides (14,5 mg) dans les coeurs témoins. Remarquons que dans l'expérience A au stade de la nécrose, cette masse de triglycérides a nettement diminué.

Ces triglycérides disparaissent au cours de la perfusion, puisqu'on en retrouve seulement 7,6 mg. Parmi les phospholipides, l'ensemble "acides phosphatidiques + cardiolipides" représente 15 % des phospholipides totaux et son taux diminue de 50 % dans la série perfusée, alors que la teneur des autres constituants phospholipidiques ne varie pas dans les séries coeurs perfusés et non perfusés.

b/ Rapport des masses de chaque acide gras

$\left(\frac{\text{masse dans P} \times 100}{\text{masse dans NP}}\right)$ dans les principaux constituants lipidiques des coeurs perfusés et non perfusés. (Tableau IV)

Expérience A (60 jours de régime)

+ dans le lot Arachide :

On observe peu de variations, quelle que soit la nature de l'acide gras considéré. Les acides gras disparaissent dans les mêmes proportions pour chaque constituant puisque les valeurs trouvées sont proches les unes des autres.

+ dans le lot Colza :

Les mêmes remarques peuvent être faites, sauf pour la fraction acides phosphatidiques + cardiolipides des phospholipides où la diminution peut atteindre 50 % pour certains acides gras. Pour les triglycérides, les valeurs trouvées dans les divers acides gras sont faibles, comprises entre 33 et 39 pour les acides Palmitique, Stéarique (18:0), Oleïque (18:1) et Linoléïque (18:2), celles relatives aux acides (20:1) et (22:1) sont encore inférieures.

Expérience B : (8 jours de régime).

Dans les 2 lots Colza et Arachide, et pour un constituant lipidique donné, tous les acides gras disparaissent dans les mêmes proportions, quels que soient les constituants, puisque les valeurs trouvées sont proches les unes des autres.

TABLEAU IV : TAUX DE DISPARITION DES DIVERS ACIDES GRAS DES CONSTITUANTS LIPIDIQUES DANS LES COEURS APRES PERFUSION POUR LES DEUX LOTS DE RATS.

( $\frac{\%\text{ de l'acide gras dans le constituant lipide après perfusion}}{\%\text{ de l'acide gras dans le constituant lipidique témoin}}$ x 100)

| NATURE DES ACIDES GRAS | LOT ARACHIDE | | | | | | | | | | | LOT COLZA | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AGL | DG | TG | EC | LNP Tot. | AP + PGP | Céph. | Lécit. | Sphin. | Lyso léci. | PL Tot. | AGL | DG | TG | EC | LNP Tot. | AP + PGP | Céph. | Lécit. | Sphin. | Lyso léci. | PL Tot. |
| 16:0 | 142 | 170 | 90 | 68 | 100 | 147 | 67 | 119 | 114 | 150 | 115 | 28 | 56 | 33 | 106 | 36 | 63 | 124 | 110 | 145 | 82 | 105 |
| 16:1 | 200 | 200 | 86 | 35 | 84 | 110 | 160 | 92 | 41 | 50 | 99 | 56 | 51 | 20 | 140 | 31 | 41 | - | 113 | 0 | 27 | 82 |
| 18:0 | 152 | 176 | 82 | 80 | 109 | 169 | 92 | 82 | 136 | 223 | 93 | 38 | 65 | 36 | 91 | 40 | 63 | 100 | 109 | 100 | 100 | 104 |
| 18:1 | 96 | 100 | 100 | 31 | 95 | 310 | 113 | 98 | 142 | 375 | 132 | 36 | 58 | 38 | 390 | 41 | 51 | 94 | 120 | 100 | 92 | 96 |
| 18:2 | 100 | 85 | 87 | 42 | 87 | 109 | 94 | 100 | 83 | 127 | 108 | 26 | 21 | 39 | 233 | 32 | 62 | 94 | 113 | 115 | 78 | 98 |
| 20:1 | | | | | | | | | | | | 0 | 20 | 0 | 0 | 4 | 62 | - | 141 | 60 | - | 93 |
| 20:4 | | | | | | 80 | 104 | 87 | 79 | 190 | 88 | | | | | | 30 | 104 | 93 | 107 | - | 99 |
| 22:1 | | | | | | | | | | | | 0 | 84 | 4 | 0 | 7 | 50 | 93 | 91 | 87 | - | 62 |
| 22 poly-insaturé | | | | | | 176 | 84 | - | 50 | - | 124 | | | | | | 0 | - | - | 135 | - | 65 |
| AG Tot. | 120 | 135 | 94 | 50 | 95 | 130 | 95 | 100 | 90 | 230 | 103 | 28 | 43 | 25 | 128 | 28 | 52 | 103 | 109 | 105 | 78 | 90 |

Les acides gras mineurs (14:0 - 18:3, etc...) n'ont pas été mentionnés.

Abréviations utilisées :

AGL : Acides gras libres
DG : diglycérides
TG : Triglycérides
EC : esters de cholestérol
PL Tot. : P.L. totaux
LNP Tot. : lipides non phosphorés totaux
AP+PGP : Acides phosphatidiques + cardiolipides
Céph. : Céphaline
Lécit. : Lécithine
Sphin. : Sphingomyéline
Lysoléci. : Lysolécithine

TABLEAU V : COMPARATIF ENTRE LES EXPERIENCES A ET B. TAUX DE DISPARITION DES DIVERS ACIDES GRAS DES CONSTITUANTS LIPIDIQUES DANS LES COEURS APRES PERFUSION POUR LES DEUX LOTS DE RATS.

| NATURE DES ACIDES GRAS | EXPERIENCE B (8 jours de régime) | | | | | | | | EXPERIENCE A (60 jours de régime) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LOT COLZA | | | | LOT ARACHIDE | | | | LOT COLZA | | | | LOT ARACHIDE | | | |
| | TG | AP + PGP | Céphal. | Lécith. | TG | AP + PGP | Céphal. | Lécith. | TG | AP + PGP | Céphal. | Lécith. | TG | AP + PGP | Céphal. | Lécith. |
| 16:0 | 54 | 45 | 110 | 93 | 81 | 105 | 83 | 101 | 33 | 63 | 124 | 110 | 90 | 147 | 67 | 119 |
| 18:0 | 52 | 43 | 115 | 89 | 83 | 109 | 84 | 95 | 36 | 63 | 100 | 109 | 82 | 169 | 92 | 82 |
| 18:1 | 50 | 44 | 124 | 99 | 85 | 105 | 89 | 90 | 38 | 51 | 94 | 120 | 100 | 210 | 113 | 98 |
| 18:2 | 54 | 48 | 120 | 87 | 78 | 112 | 79 | 95 | 39 | 62 | 94 | 113 | 87 | 109 | 94 | 110 |
| 20:1 | 49 | 53 | 98 | 102 | | | | | 0 | 62 | - | 141 | - | - | - | - |
| 20:4 | | 40 | 97 | 89 | | 90 | 81 | 89 | - | 30 | 104 | 93 | - | 80 | 104 | 87 |
| 22:1 | 54 | 49 | 110 | 88 | | | | | 4 | 50 | 93 | 91 | | | | |

Abréviations utilisées : TG : Triglycérides ; AP + PGP : Acides phosphatidiques + cardiolipides ; Céphal.: Céphaline ; Lécith.: Lécithine

TABLEAU VI : COMPARATIF ENTRE LES EXPERIENCES A ET B.

TENEURS EN ACIDES GRAS TOTAUX (mg/g coeur frais) DES CONSTITUANTS LIPIDIQUES ET LEUR REPARTITION.

| | EXPERIENCE B (8 jours de régime) | | | | EXPERIENCE A (60 jours de régime) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | LOT ARACHIDE | | LOT COLZA | | LOT ARACHIDE | | LOT COLZA | |
| | Témoins | Perfusés | Témoins | Perfusés | Témoins | Perfusés | Témoins | Perfusés |
| ACIDES GRAS LIBRES | 0,2 | 0,1 | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,2 |
| M + Diglycérides + Esters de Cholestérol | 0,4 | 0,5 | 1,4 | 0,9 | 0,7 | 0,6 | 1,0 | 0,6 |
| TRIGLYCERIDES | 6,9 | 5,6 | 14,5 | 7,6 | 3,5 | 3,3 | 4,5 | 1,1 |
| LIPIDES NON PHOSPHORES TOTAUX | 7,5 | 6,2 | 16,4 | 8,9 | 4,7 | 4,5 | 6,2 | 1,9 |
| Acides Phosphatidiques + cardiolipides | 1,8 | 2,0 | 1,7 | 0,8 | 1,2 | 1,5 | 2,5 | 1,3 |
| CEPHALINES | 2,8 | 2,3 | 2,9 | 3,6 | 2,1 | 2,0 | 1,4 | 1,5 |
| LECITHINES | 6,0 | 5,7 | 6,4 | 5,9 | 4,7 | 4,6 | 3,8 | 4,1 |
| SPHINGOMYELINES + LYSOLECITHINES | 1,0 | 0,9 | 0,8 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,4 | 0,4 |
| LIPIDES PHOSPHORES TOTAUX | 11,6 | 10,9 | 11,8 | 10,9 | 8,7 | 8,9 | 8,1 | 7,3 |
| Nombre de coeurs analysés | 9 | 9 | 8 | 10 | 8 | 7 | 6 | 9 |
| Poids moyen d'1 coeur (g) | 0,77 | 0,82 | 0,88 | 0,91 | 1,08 | 1,11 | 1,26 | 1,35 |

# IV. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

## *A) L'ETUDE DES PERFORMANCES MECANIQUES.*

*(TABLEAU II - page 32).*

L'étude des performances mécaniques portant sur la fréquence spontanée du coeur et la force de contraction développée par le myocarde, montre qu'elles sont plus faibles pour le lot Colza que pour le lot Arachide.

F. TEN HOOR et al. (24) avaient déjà montré que pour des coeurs prélevés sur des animaux ayant reçu pendant trois jours un régime riche en huile de Colza et fournissant un travail intense, les performances étaient plus faibles que celles d'animaux témoins. Dans nos conditions expérimentales, le retentissement fonctionnel de cette myocardiopathie est tardif puisqu'on l'observe seulement dans l'expérience A (au bout de 60 jours de régime). Ces résultats sont en accord avec la thèse de DUCIEL (16), qui observe aussi une baisse des performances cardiaques lorsqu'il y a ingestion prolongée d'huile de Colza. On peut peut-être émettre l'hypothèse que le retentissement fonctionnel de la myocardiopathie est d'autant plus précoce que le travail auquel on soumet le coeur pendant l'expérimentation est plus intense.

*B) REPARTITION LIPIDIQUE ET COMPOSITION EN ACIDES GRAS DES COEURS TEMOINS.*

Quant à l'étude de la répartition lipidique et de la composition en acides gras des coeurs témoins des deux lots, les résultats sont proches de ceux rapportés par d'autres auteurs (35 - 41). Pour les coeurs perfusés, l'intérêt majeur de ces expériences est de montrer la disparition très nette de l'acide Erucique endogène des triglycérides cardiaques au cours de cette perfusion.

Les coeurs des animaux soumis au régime Arachide utilisent peu les lipides, ceci pour les deux groupes d'expérience A et B. Par contre, après la perfusion des coeurs stéatosés (lot Colza, expérience B), la diminution des triglycérides est très importante et l'acide Erucique disparaît du pool des triglycérides à un taux aussi élevé que les autres acides gras. Lorsque les myocardes sont nécrosés (expérience A) la diminution des triglycérides et des acides gras libres est de 75 % environ, celle des acides phosphatidiques + cardiolipides de 50 % et le 22:1 disparaît même plus rapidement que les autres acides gras. Le phénomène est donc plus net que dans les expériences au cours desquelles des Rats recevant dpuis trois jours un régime identique à celui du lot Colza étaient mis au jeûne pendant 16 heures (36).

Dans cette expérimentation, il n'est malheureusement pas possible de préciser le sort des acides gras disparus, les lipides du perfusat n'ont pas été analysés. Ils peuvent avoir été oxydés. Les travaux de BACH et al. (4) ont montré que l'organisme est capable d'oxyder jusqu'au stade $CO_2$ l'acide 22:1, mais les mitochondries cardiaques (in vitro) produisent peu de

$^{14}CO_2$ en présence d'érucate $^{14}C$ de potassium (travaux de LEMARCHAL).

Il a été démontré par ailleurs (48) que ces organites cellulaires augmentent en nombre et en volume entre le dixième et le soixantième jour de mise au régime à base de Colza, et de ce fait, la capacité à oxyder les acides gras, en particulier le 20:1 et le 22:1 est peut-être accrue. Nous observons nous-mêmes la très forte teneur en acides phosphatidiques et cardiolipides vraisemblablement attribuable à la seule augmentation en cardiolipides mitochondriaux.

On sait enfin (18) que dans le muscle squelettique, l'exercice entraîne une augmentation du nombre des mitochondries et par suite une utilisation préférentielle des acides gras aux hydrates de carbone.

Le rapprochement de ces résultats avec les nôtres permettrait de comprendre les différences observées au niveau cardiaque : dans le cas où le nombre des mitochondries est normal (lot Arachide) le coeur utilise peu les acides gras et doit sans doute oxyder préférentiellement le glucose du perfusat, alors que, le nombre de ces organites augmentant, (lot Colza) le métabolite privilégié serait de nature lipidique.

Des expériences complémentaires, comportant des acides gras marqués seraient nécessaires pour préciser le métabolisme de cet acide. Celles conduites par BOUCROT, avec incorporation d'érucate $^{14}C$ et d'oléate $^{3}H$ dans le liquide de perfusion après trente minutes de mise en perfusion, ont permis de conclure, en étudiant l'incorporation de ces deux acides marqués dans les lipides cardiaques, et le perfusat afférent,

que l'acide Erucique était oxydé, ou ne se trouvait plus sous forme grasse mais que ses transformations étaient faibles.

- En conclusion, notre travail a permis de démontrer, sur le coeur isolé-perfusé in vitro, effectuant un travail mécanique, un retentissement fonctionnel sur les performances cardiaques, apparaissant nettement, assez tardivement, et non lié directement à la surcharge en acide Erucique. C'est, en effet, au moment où la surcharge en triglycérides a régressé, que la myocardiopathie est la plus mal tolérée. En ce qui concerne l'aspect métabolique, l'évolution de l'atteinte cardiaque se traduit par une diminution de la surcharge lipidique, liée sans doute à la capacité accrue d'oxydation ou de mobilisation des triglycérides, et l'apparition sur le plan anatomo-pathologique d'une nécrose. L'ensemble de ces résultats a été confirmé par DUCIEL (16).

## . CONCLUSIONS.

Une revue bibliographique des travaux depuis 1971 portant sur les conséquences de l'ingestion d'un régime riche en huile de Colza (qui contient en proportions importantes de l'acide Erucique - acide gras à longue chaîne et inhabituel pour l'organisme) permet de démontrer les effets pathologiques (fonctionnels et métaboliques, et anatomo-pathologiques) de cette huile sur différents organes, en particulier sur le myocarde, dans diverses espèces animales, et pose le délicat problème des myocardiopathies nutritionnelles.

Avec l'huile de Colza, les lésions myocardiques évoluent en deux temps : une phase de stéatose avec une surcharge en triglycérides, puis une phase de nécrose alors même que la surcharge lipidique a régressé, évoluant vers une fibrose.

Le but de ce travail est d'étudier expérimentalement sur des coeurs isolés de rats, soumis depuis huit jours ou soixante jours à un régime riche en huile de Colza (15 % du régime) donc aux deux stades de la myocardiopathie, les modifications éventuelles du métabolisme lipidique des cellules myocardiques et de les corréler aux variations observées des performances mécaniques cardiaques. A des fins de comparaison, un lot de rats a été soumis à un régime riche en huile d'Arachide. La méthode utilisée est celle ces cocurs "isolés-perfusés", mise au point par J.P. DIDIER et J. KLEPPING, le coeur n'utilisant ainsi que ses substrats endogènes et les glucides du perfusat. Le travail mécanique est enregistré. Une série de coeurs n'a pas été perfusée (série témoin).

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1. Au niveau des performances mécaniques myocardiques, on observe une baisse de celles-ci dans le lot Colza, la fréquence et la contractibilité cardiaque sont diminuées de manière significative au stade de nécrose de la myocardiopathie.

2. Au niveau des modifications du métabolisme lipidique :

a) dans le lot Colza : aux deux stades de la myocardiopathie, la perfusion fait disparaître 50 % (au stade de stéatose) et 75 % (au stade de nécrose) de la masse des triglycérides et par les lipides phosphorés, 50 % de la fraction acide phosphatidiques + cardiolipides.

b) dans le lot Arachide : le stock des triglycérides varie peu (au maximum 20 %), les phospholipides ne varient pas.

Donc les coeurs porteurs de myocardiopathie aux deux stades, utilisent plus leurs lipides endogènes, pendant la perfusion que les coeurs de la série Arachide qui eux utilisent les glucides du perfusat.

3. En ce qui concerne l'acide Erucique :

a) dans le lot Colza aux deux stades de la myocardiopathie, l'acide Erucique disparaît des triglycérides et des acides phosphatidiques et cardiolipides, dans les mêmes proportions que les autres acides gras. Au stade de nécrose la disparition de cet acide est complète même, alors que l'on retrouve le tiers d'acide oléïque et linoléïque.

b) dans le lot Arachide, tous les acides gras disparaissent dans les mêmes proportions.

Donc le coeur semble pouvoir utiliser l'acide Erucique et même une adaptation métabolique paraît pouvoir se mettre en place.

Des expérimentations plus complexes, à l'aide de molécules marquées permettraient de connaître le sort de cet acide gras,

il est encore difficile de conclure qu'il soit le seul responsable des troubles observés avec l'huile de Colza. Quant à la toxicité de cette huile dans l'organisme humain, il est difficile de conclure. Dans le rapport INSERM (1973) les chercheurs et nutritionnistes restent réservés en ce qui concerne son utilisation dans l'alimentation humaine.

.../...

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 5 NOV. 1974

Le Doyen,

# BIBLIOGRAPHIE


1. ABDELLATIF (A.M.M.), VLES (R.O.) — *Proceedings of the International conference on the Science, Technology and marketing of repeseed and rapeseed products*. Saint-Adèle, Canada, 20-23 Septembre 1970, pp.423-434.

2. ABDELLATIF (A.M.M.), VLES (R.O.) — *Nutrition Métabolisme*. 1970, 12, pp.285-295.

3. ABDELLATIF (A.M.M.), VLES (R.O.) — *Nutrition Métabolisme*, 1971, 13, pp.65-74.

4. BACH (A.), METAIS (P.), RAULIN (J.), JACQUOT (R). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1969, 51, pp.167-175.

5. BEARE ROGERS (J.L.), NERA (E.A.), GRAIG (B.M.) — *Lipids*. 1972, 7, pp.548-552.

6. BEARE ROGERS (J.L.). — *Proceedings of the International conference on the Science, Technology and marketing of rapeseed products*. Saint-Adèle, Canada, 20-23 septembre 1970, pp. 450-465.

7. BEARE ROGERS (J.L.), NERA (E.A.), HEGG TUEITT (H.A.) — *Con. Inst. Food Technology*.4, J.1971, 120-124.

8. BEARE ROGERS (J.L.), NERA (E.A.), GRAIG (B.M.) — *Lipids*. 1972, 7, pp. 46-50.

9. BOUCROT (P.), BEZARD (J.) — *Arch. Se. Physiology*, 1973, 27, pp.1-24.

10. BEZARD (J.) — *Métabolisme de l'acide Erucique*. Action Thématique Programmée n°6. 1971-1972-1973, pp. 209-240.

11. CHRISTOPHERSEN (B.O.), BREMER (J.) — *F. E. B. S. letters*, 1972, 280, pp.506-514.

12. CLESTEIL (T.), KETEVI (P.) LAPOUS (D.) — *C.R. Acad. Sc. Paris*. 1972, 275, pp. 1443-1445.

13. CLOUET (P.), BLOND (J.P.) LEMARCHAL (P.) — *Ann. Nutr. Alim.* 1974.

15. COLLOMB (M.H.)
TREMOLIERES (A.)
MANCHON (P.)
*Cah. Nutr. Diet.* 1973, 8, pp.75-76.

16. DUCIEL
*Thèse de Doctorat de 3ème Cycle.* Juin 1977, Université de Dijon.

17. ESCOUSSE
*Mémoire sur les travaux de recherche.* 1969, Université de Dijon.

18. FITTS (R.H.), BOOTH (F.W.)
WINDER (W.W.)
HOLLOSZY (J.O.)
*Feder. Proc.* 1974, 33, p.349.

19. GUMPEN (S.A.) NORUM (K.R.)
*Abstract of papers.* Congrès de la Fédération européenne de Biochimie, Amsterdam, Pays-Bas, 1972.

20. HESS (M.E.), BIZZI (A.)
VERONI (E.), GARATTINI(J.)
*Am. Heart Journal.* 1972, 83, 6, pp. 790-797.

21. HOUSTMULLER (U.M.T.)
STRUIJK (C.B.)
VANDERBEEK (A.)
*J. Am. Oil. Chem. Soc.* 1972, 49, 304 A.

22. HOUSTMULLER (U.M.T.)
STRUIJK (C.B.)
VANDERBEEK (A.)
*Bioch. Biophys. Acta.* 1970, 218, pp.564-566.

23. HOUSTMULLER (U.M.T.)
VLES (R.O.) et
TEN HOOR (F.p
*Recherches récentes sur les effets physiopathologiques des huiles de crucifères.* Action Thématique Programmée. 1971-1972-1973, pp. 337-354 .

24. TEN HOOR (F.) VAN de GRAAF (H.M.),
VERGROESSEN (A.J.)
*Proc. 5th Ann. Meeting Int. Study group, Res. in Cardiac metabolism.* Winnipeg, Canada, 27-30 June 1972. Unilever Research.

25. TEN HOOR (F.) VAN de GRAAF (H.M.),
VERGROESSEN (A.J.)
*Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism.* 1974, vol.3, p.59, Ed. N.S.DHALLA, URBAN and SCHWARZENBERG, Winnipeg, Canada.

26. JAILLARD (J.), STRULLU (G.)
DEWAILLY (P.), FRUCHART (J.C.)
BERTRAND (M.)
*Nut. Metab.* 1973, 15, pp. 336-347.

27. KETEVI (P.), LAPOUS (D.)
et LORRIETTE (C.)
*Ann. Biol. anim. Biochem. Biophys.* 1974.

28. LECERF (J.)
*Thèse de Doctorat d'Etat.* 1973, Université de Dijon.

29. LEMARCHAL (P.), CLOUET (P.), BLOND (J.P.) *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1972, 274, pp.1961-1963.

30. LEMARCHAL (P.), CLOUET (P.), BLOND (J.P.) *Action Thématique Programmée* n° 6, 1971-1972-1973, p.29.

31. METAIS (P.) *Etudes de l'utilisation digestive des acides gras à très longues chaînes après ingestion d'huile de Colza chez l'Homme.* Action Thématique Programmée n°6, 1971-1972-1973, pp.209-240.

32. OLSON (R.E.) *"International Symposium on the coronary circulation and energetics of myocardium"* Milan, 1966, p. 162, Karger, Basel/New-York, 1967.

33. PINSON (A.) et PADIEU (P.) *F.E.B.S.*, 1974, 39, pp.88-90.

34. QUAN (P.C.) et LEBRETON (E.) *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1972, 275, pp.1115-1120.

35. QUAN (P.C.) et LEBRETON (E.) *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1972, 275, pp.1271-1274.

36. QUAN (P.C.) et LEBRETON (E.) *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1972, 275, pp.1183-1186.

37. ROINE (P.E.), UKSILA(E.) TEIR (H.) et RAPOLA (J.) *Ernähurngswiss*, 1960, 1, p.118.

38. ROCQUELIN (G.), CLUZAN (R.) *International symposium for the chemistry and technology of rapeseed oil and other cruciferal oils*, Gdansk, Pologne, 1967, 403-411.

39. ROCQUELIN (G.), CLUSAN (R.), LECLERC (J.) Communication présentée au VIIIème Colloque International de Nutrition, Prague, 1969.

40. ROCQUELIN (G.), CLUZAN (R.) *Cahiers de nutrition diététique*, 1971, VI, 3, pp. 85-94.

41. ROCQUELIN (G.), CLUZAN (R.) VODOVAR(N.) LEVILLAIN (R.) *Cahiers de nutrition diététique*, 1973, VIII, 2, pp. 103-116.

42. ROCQUELIN (G.) SERGIEL (J.P.), ASTORG (P.O.) et CLUZAN (R.) *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophy.* 13, 1973, pp. 587,609.

43. ROCQUELIN (G.), CLUZAN (R.), LEVILLAIN (R.) VODOVAR (N.) et CAUSERET (J.) *Arch.Mal. du coeur 1973.*

44. TREMOLIERES (A.), COLLOMB (M.H.) et TREMOLIERES (J.) *Cah. Nutr. Diet.*, 1972, 7, pp.67-71.

45. TREMOLIERES (J.) LOWY (R.), GRIFFATON (G.) et CARRE (L.) *Cah. Nutr. Diet.* 1971, 6, pp. 70-74.

46. TREMOLIERES (J.) LOWY (R.), GRIFFATON (G.) et CARRE (L.) *Cah. Nutr. Diet.* 1971, 273, pp.2634-2635.

47. VODOVAR (N.), DESNOYERS (F.), CLUZAN (R.), MARSON (A.M.) LEVILLAIN (R.) *C.R. Acad. Sc.* Paris, 1972, 274, pp.3109-3112.

48. VODOVAR (N.) DESNOYERS (F.), LEVILLAIN (R.) et CLUZAN (R.) *C.R. Acad. Sc.* Paris, 1973, 276, série D, pp. 1597-1600.